Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz
Direktor: Prof. Dr. A. Distler

Stimulation der STH-Sekretion durch Senkung der Freien Fettsäuren im Serum: Vergleich des Effektes von zwei verschiedenen Hemmstoffen der Lipolyse

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Cornelius Schwarz
Dresden

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549619_0047

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik
des Klinikum Steglitz

Direktor: Prof. Dr. A. Distler

Stimulation der STH-Sekretion durch Senkung der Freien Fettsäuren im Serum: Vergleich des Effektes von zwei verschiedenen Hemmstoffen der Lipolyse

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Cornelius Schwarz
Dresden

1985

Referent:	Prof. Dr. H.-J. Quabbe
Korreferent:	Prof. Dr. B. Müller-Oerlinghausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 11.12.1985

Inhaltsverzeichnis

		Seite
	Verzeichnis der Abkürzungen	6
	Verzeichnis der Abbildungen	6
	Verzeichnis der Tabellen	7
1.	Einleitung	
1.1.	Endokrinologische und pharmakologische Grundlagen der Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Wachtumshormon	9
1.2.	Physiologische und pharmakologische Beeinflussung der Lipolyse	10
1.3.	Problemstellung	14
1.4.	Experimenteller Ansatz	15
2.	Methodik	
2.1.	Probanden	17
2.2.	Versuchsablauf	19
2.3.	Substrat- und Hormonbestimmungen	23
2.4.	Statistik	24
3.	Ergebnisse	
3.1.	Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen	25
3.2.	Verhalten der Serumkonzentrationen der Freien Fettsäure	26
3.3.	Verhalten der Serumkonzentrationen des Wachstumshormons	34
3.4.	Verhalten der Plasmakonzentrationen der Glukose	42

		Seite
4.	Diskussion	43
5.	Zusammenfassung	46
6.	Literaturverzeichnis	48
7.	Tabellarischer Anhang	56
8.	Lebenslauf	72

Seite

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

-ADD, BM 11.189	Adenosinderivat
-AMP	Adenosin-Monophosphat
-BZ	Blutzucker
-cAMP	zyklisches Adenosin-Monophosphat
-FFS	Freie Fettsäuren
-NS	Nikotinsäure
-STH	Wachstumshormon, somatotropes Hormon

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1 -Schematische Darstellung der Lipolyse auf der zellulären Ebene 11
Abb. 2 -Strukturformel der Nikotinsäure 12
Abb. 3 -Strukturformel des Adenosinderivates BM 11.189 13
Abb. 4 -Schematische Versuchsanordnung 20
Abb. 5 -Konzentration der FFS in Versuch I 29
Abb. 6 -Konzentration der FFS in Versuch II 30
Abb. 7 -Konzentration der FFS in Versuch III 31
Abb. 8 -Konzentration der FFS in Versuch IV 32
Abb. 9 -Konzentration der FFS in Versuch V 33
Abb. 10 -Konzentration des STH in Versuch I 37
Abb. 11 -Konzentration des STH in Versuch II 38
Abb. 12 -Konzentration des STH in Versuch III 39
Abb. 13 -Konzentration des STH in Versuch IV 40
Abb. 14 -Konzentration des STH in Versuch V 41

Seite

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1 -Daten der acht Probanden 18
Tab. 2 -Übersicht über die Nebenwirkungen während der Versuche 26

Tab. 3 -Einzelwerte von FFS in Versuch I 57
Tab. 4 -Einzelwerte von FFS in Versuch II 58
Tab. 5 -Einzelwerte von FFS in Versuch III 59
Tab. 6 -Einzelwerte von FFS in Versuch IV 60
Tab. 7 -Einzelwerte von FFS in Versuch V 61

Tab. 8 -Einzelwerte von STH in Versuch I 62
Tab. 9 -Einzelwerte von STH in Versuch II 63
Tab. 10 -Einzelwerte von STH in Versuch III 64
Tab. 11 -Einzelwerte von STH in Versuch IV 65
Tab. 12 -Einzelwerte von STH in Versuch V 66

Tab. 13 -Einzelwerte von BZ in Versuch I 67
Tab. 14 -Einzelwerte von BZ in Versuch II 68
Tab. 15 -Einzelwerte von BZ in Versuch III 69
Tab. 16 -Einzelwerte von BZ in Versuch IV 70
Tab. 17 -Einzelwerte von BZ in Versuch V 71

1. Einleitung

1.1. Endokrinologische und pharmakologische Grundlagen der Beeinflussung des Stoffwechsels durch das Wachstumshormon

Das Wachstumshormon (somatotropes Hormon, STH) ist ein Polypeptid (Molekulargewicht 21.500). Die Halbwertzeit im Blut beträgt etwa 25 Minuten. Die gesamte Tagesproduktion beim erwachsenen Menschen unter Standardbedingungen liegt bei 3-5 mg.

STH beeinflußt durch synergistische bzw. antagonistische Wirkung zum Insulin den Kohlenhydrat-Stoffwechsel: Der insulinähnliche Wirkungsmechanismus führt nach einer STH-Injektion zu einem deutlichen Abfall der Glukosekonzentration im Plasma, welcher nach ca. 15 -30 Minuten einsetzt (11, 12, 26, 49). Nach wenigen Stunden folgt eine dem Insulin entgegengerichtete Wirkung. Nach mehreren Tagen setzt ein die Langerhansschen Zellen im Pankreas (ß-Zellen) stimulierender Späteffekt ein (13, 27, 38).

STH beeinflußt den Lipidstoffwechsel:
Raben und Hollenberg (33) wiesen 1959 auf die lipolytische Wirkung des STH hin. Diese ließ sich in vitro am isolierten Fettgewebe aus dem Hoden von Ratten nach Gabe relativ hoher STH-Dosen nachweisen (14, 34, 35, 43, 47). Die gleichzeitige Gabe von Glukose und Insulin hob die Wirkung auf (24).

In vivo konnte die Lipolyse auch im physiologischen Bereich der STH-Konzentration nachgewiesen werden, allerdings nur unter zusätzlicher Applikation von Glukokortikoiden (7).

Umgekehrt wird auch die STH-Sekretion durch die Konzentration der FFS im Plasma beeinflußt (3).
Wahrscheinlich tritt ein Anstieg des Wachstumshormons einem Mangel an Energieträgern aus dem Kohlenhydratstoffwechsel durch Mobilisierung der Energieträger aus den Fettdepots, den Freien Fettsäuren, entgegen. Diese Annahme wird durch folgende Beobachtung gestützt:
Nach einer oralen Glukosezufuhr wird zunächst vermehrt Insulin ausgeschüttet; die Glukose wird in Form von Fett und Glykogen gespeichert. Daraufhin beginnt die erhöhte Plasmakonzentration des BZ abzusinken, und es setzt eine STH-Sekretion ein. Nach dem Rückgang der Insulinausschüttung kommt es zu einem weiteren Anstieg des somatotropen Hormons im Serum. Zu diesem Zeitpunkt tritt die lipolytische Wirkung des Wachstumshormons in den Vordergrund (19).

1.2. Physiologische und pharmakologische Beeinflussung der Lipolyse

Einen Überblick über zur Zeit gesicherte Mechanismen der Lipolyse gibt Abb.1.
Freie Fettsäuren entstehen durch Hydrolyse der Triglyceride der Fettsäuren. Diese Reaktion steht unter dem Einfluß einer Lipase, welche aus einer inaktiven Vorstufe unter dem Einfluß des zyklischen Adenosin-Monophosphates (cAMP) in eine aktive Form überführt wird. Zyklisches AMP entsteht aus ATP durch Einwirkung der

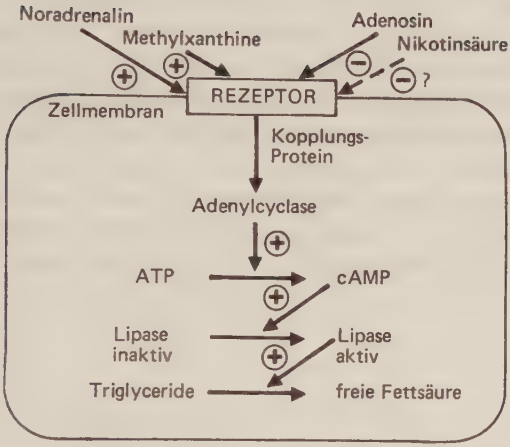


Abb.1

Schematische Darstellung der Lipolyse auf der zellulären Ebene

Adenylcyclase. Die Aktivierung der Adenylcyclase erfolgt (eventl. unter Vermittlung eines Kopplungproteins), nach Aktivierung eines Rezeptors, welcher sich in der Membran der Fettzelle befindet. Noradrenalin sowie die Methylxanthine Coffein, Theophyllin und Theobromin führen durch Bindung an diese Rezeptorstruktur zu einer Ausschüttung Freier Fettsäuren aus der Fettzelle ins Plasma (1, 37). Adenosin ist durch Blockierung dieses Rezeptors in der Lage, die Freisetzung der FFS zu reduzieren (9).

Eine Reihe weiterer Substanzen greift ebenfalls in die

Lipolyse ein (44). Ihr genauer Wirkungsmechanismus ist jedoch nicht vollständig geklärt (24). Die lipolytische Wirkung von Adrenalin (43) und Glukagon (23), sowie von STH im Beisein von Glukokortikoiden (7) ist gesichert, ebenso die inhibitorische des Insulins (24). Als endogene Substanzen mit antilipolytischer Wirkung wurden bestimmte Prostaglandine identifiziert (22, 42).

In Untersuchungen von Carlson (4) zeigte sich eine Senkung der FFS im Serum nach oraler Gabe von Nikotinsäure (NS). Die Strukturformel der NS ist in Abb.2 dargestellt.

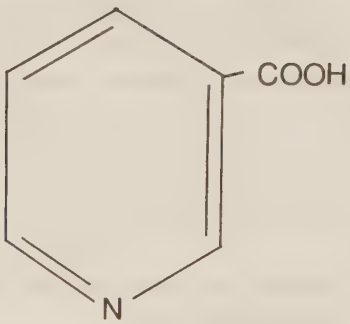


Abb.2

Strukturformel der Nikotinsäure

Der pharmakologische Effekt der Nikotinsäure beruht auf der Lipasehemmung (2, 18). NS erniedrigt die Anreicherung der Konzentration des intrazellulären zyklischen AMP in den Fettzellen (6). Dadurch kommt es zu einer verminderten Bereitstellung von FFS aus dem Fettgewebe in das Serum.

Eine gegenüber den Basalwerten signifikante Senkung der Serumkonzentration von FFS beginnt bei 3 g/die, meist werden im therapeutischen Bereich 6 g/die Nikotinsäure und mehr gegeben. Die erheblichen Nebenwirkungen sind dosisabhängig (5, 31, 32), wobei der unmittelbar nach einer parenteralen Applikation einsetzende "Flush" (s. 3.1.) im Vordergrund steht, allerdings können auch gastrointestinale Reizerscheinungen bis hin zum Erbrechen auftreten.

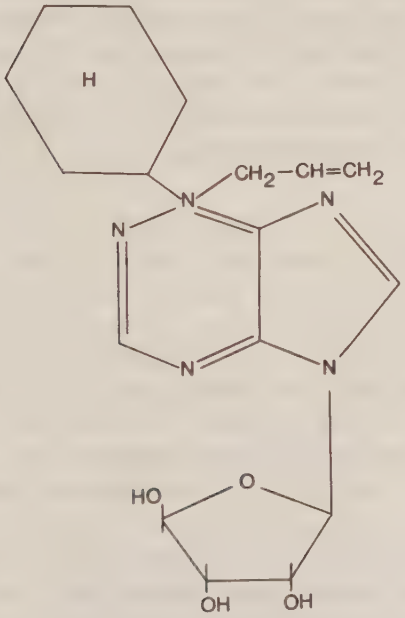


Abb.3

Strukturformel von BM 11.189
N(6)-allyl-N(6)-cyclohexyl-adenosine

Auch von den N^6-substituierten Derivaten des Adenosin ist bekannt, daß sie in der Lage sind, die Konzentration der FFS im Serum zu senken (45). Wie Wieser (46) zeigen konnte, ist die Wirkung jedoch nicht mit einer Senkung von cAMP in der Fettzelle verknüpft. Der genaue Wirkungsmechanismus ist bislang ungeklärt (8, 9).

In der vorliegenden Arbeit wurde das N^6-substituierten ADD BM 11.189 benutzt. Seine Strukturformel ist in Abb.3 dargestellt. Hierbei handelt es sich um ein Präparat, welches von der Firma Boehringer Mannheim entwickelt und klinisch geprüft wurde. Es hat bei einer von NS gänzlich unterschiedlichen Struktur vergleichbar starke antilipolytische Eigenschaften, jedoch keine streßerzeugenden Nebenwirkungen.

1.3 Problemstellung

Aus Arbeiten von Irie, Quabbe und Carlson (5, 21, 31, 32) ist bekannt, daß eine Senkung der Freien Fettsäuren durch die Gabe von Nikotinsäure zu einem Anstieg der Serumkonzentration des Wachstumshormons führt.
Dabei treten die auf Seite 25 beschriebenen Nebenwirkungen auf.
Untersuchungen von Schalch (40) weisen darauf hin, daß auch physischer Streß (Trauma, Operation, Elektroschockbehandlung) von einem Anstieg der Serumkonzentration des STH begleitet wird. Emotionaler Streß ruft nach Untersuchungen von Greenwood und Landon (15) ebenso einen Anstieg der STH-Konzentration hervor.

Unklar ist bislang, über welchen pharmakologischen Mechanismus die Erhöhung der STH-Konzentration nach

NS-Gabe im Serum zustande kommt. Drei Modelle sind theoretisch möglich:

1.) ein direkter pharmakologischer Effekt der NS auf die Adenohypophyse oder auf den Hypothalamus mit vermehrter Sekretion von Wachstumshormon-Releasing-Faktor
2.) eine indirekte Stimulation der STH-Sekretion, vermittelt durch die Senkung der FFS im Serum
3.) eine indirekte Stimulation der STH-Sekretion, hervorgerufen durch andere Faktoren, z.B. Streß.

1.4. Experimenteller Ansatz

Durch vergleichende Experimente mit dem Adenosinderivat BM 11.189 ergab sich die Möglichkeit, die Frage nach dem Mechanismus der NS-Wirkung experimentell anzugehen. Wie auf Seite 12 und Seite 14 schon erwähnt, unterscheiden sich die NS und BM 11.189 in folgenden Punkten:

1.) Die chemische Struktur beider Substanzen ist unterschiedlich
2.) Der Wirkungsmechanismus ist unterschiedlich; die Hemmung der Lipolyse durch NS ist - im Gegensatz zu der von BM 11.189 - mit einer Senkung der intrazellulären Konzentration von cAMP in der Fettzelle verknüpft
3.) Im Gegensatz zu NS treten bei der Benutzung von BM 11.189 keine unangenehmen Nebenwirkungen auf

Durch den Vergleich der Senkung der FFS mit und ohne Streß (NS bzw.ADD) war es möglich, Aussagen über die Bedeutung der Nebenwirkungen für die STH-Ausschüttung im Zusammenhang mit der Senkung der Konzentration von FFS zu machen.

Die unterschiedliche chemische Struktur des BM 11.189 gab den Ansatz, einen eventuellen direkten pharmakologischen Effekt beider Substanzen auf Hypothalamus und Hypophyse nachzuweisen. Diese Frage wurde zusätzlich dadurch überprüft, daß unter der Anwendung dieser zwei Substanzen die Senkung der FFS durch Lipidinfusionen aufgehoben wurde.

Auf diesem Wege, der Anwendung von NS und BM 11.189 mit und ohne Senkung der Serumkonzentration der FFS, konnte außerdem indirekt der Einfluß der Konzentrationssenkung der FFS auf die STH-Ausschüttung nach NS-Gabe überprüft werden.

2. Methodik

2.1. Probanden

Für die Versuchsreihe wurden acht gesunde junge Männer im Alter von 23 bis 31 Jahren ausgesucht, bei denen weder in der eigenen noch in der Familienanamnese Stoffwechselkrankheiten, insbesondere Diabetes mellitus, bekannt waren. Außerdem wurden Vorerkrankungen der Niere, Leber und etwaige Anfallsleiden anamnestisch ausgeschlossen.

Nach eingehender Aufklärung über den Versuchsablauf und die Verwendung der Substanz BM 11.189 sowie einer schriftlichen Einverständniserklärung wurden folgende Voruntersuchungen durchgeführt:

- -Laborwerte: Nüchtern-Blutzucker, Kreatinin, SGPT, alkalische Phosphatase, Triglyceride und Cholesterin
- -EKG

Da alle erhaltenen Werte im Normbereich lagen, konnten die ausgewählten Personen an den Versuchen teilnehmen.

	Alter	Größe in cm	Gewicht in kg	Diff.zum. Idealgew.%*)
I	26	179	69	+ 9 %
II	24	180	71	0 %
III	30	170	64	+ 1 %
IV	28	172	62	- 4,5%
V	31	178	63	-10,0%
VI	24	192	72	-13,0%
VII	23	181	71	- 2,5%
VIII	28	185	75	- 2,0%
Mittel-wert	24,3	175,9	68,4	- 2,8%

Tab.1

Daten der acht Versuchspersonen

* Metropolitan Life Insurance Co., Statistical Bull. 40, 1959, Wissenschaftliche Tabellen Geigy, 6.Aufl. 1960, Seite 588

2.2. Versuchsablauf

Bevor mit den eigentlichen Versuchen begonnen wurde, führten wir bei zwei Probanden jeweils zwei Vorversuche durch, um die Wirkung des Adenosinderivates zu testen. Dabei zeigte sich eine mit den in früheren Versuchen durch Nikotinsäureinfusion hervorgerufene vergleichbare Fettsäuresenkung bei einer Dosis von zwei Tabletten à 5 mg, die zum Zeitpunkt 0 und 150 min eingenommen wurden. Diese Anordnung wurde beibehalten.

Bei jedem Probanden wurden fünf Versuche durchgeführt (Abb.4); ein Versuch dauerte 5 1/2 Stunden. Die Reihenfolge der Versuche wurde bei den acht Probanden variiert, um einen Gewöhnungseffekt als systematischen Fehler auszuschließen. Zwischen den einzelnen Versuchstagen der Probanden lag jeweils eine Zeitspanne von mindestens einer Woche, um eine Veränderung der Ausgangsbedingungen auf Grund der Nachwirkungen des vorherigen Versuches auszuschalten.

Alle Versuche begannen um acht Uhr morgens mit dem Legen der Verweilkanülen in die rechte und linke Cubitalvene. Dabei verwendeten wir ein Lokalanaesthetikum zur Verminderung der Schmerzempfindung. Zu diesem Zeitpunkt waren alle Probanden nüchtern, hatten zwölf Stunden Nahrungsund Nikotinkarenz eingehalten und nach zehn Stunden Schlaf keinen Kaffee oder Tee getrunken.

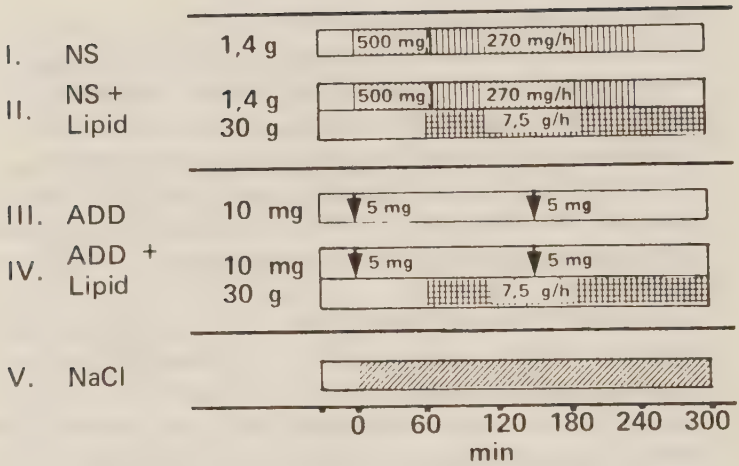


Abb.4

Schematische Versuchsanordnung

In Versuchsanordnung I und III wurde durch Nikotinsäureinfusion bzw. durch orale Gabe des Adenosinderivates die Serumkonzentration der FFS gesenkt.
In den Versuchen II und IV wurde die Senkung der FFS durch zusätzliche Lipidinfusion ab dem Zeitpunkt 60 min aufgehoben.
Zur Kontrolle wurde in Versuchsanordnung V eine Infusion von isotonischer Kochsalzlösung von -30 bis 360 min durchgeführt.

Alle 30 Minuten, beginnend eine halbe Stunde vor der Gabe von Medikamenten oder Infusionen, wurde bis zum Versuchsende Blut zur Bestimmung von FFS, Glukose und Wachstumshormon abgenommen, insgesamt zwölf mal 20 ml. Die Blutzucker-Bestimmung erfolgte unmittelbar nach den Versuchen. Hierzu wurden zweimal je 100 ul Vollblut abpipettiert. Das verbleibende Blut wurde innerhalb eines Zeitraumes von weniger als einer Stunde zentrifugiert, das Serum abpipettiert und sofort eingefroren.
Die Seren aus allen Versuchen eines Probanden wurden gesammelt und in einem Ansatz bestimmt.
Während sämtlicher Versuche wurde ein genaues Protokoll geführt, um Nebenwirkungen und besondere Vorkommnisse zeitlich zuordnen zu können.

Versuch I : Senkung der FFS durch NS-Gabe

Nach der zweiten Blutentnahme (Zeitpunkt 0) wurde mit der Applikation von Nikotinsäure [1]) begonnen. Hierzu wurde eine Infusionspumpe benutzt, und zur deutlichen initialen Senkung der FFS wurde zu Beginn 1,o ml = 100 mg intravenös als Bolus injiziert. Im Anschluß daran wurden für 58 min 5,o ml = 500 mg (5,2 ml/h) und vom Zeitpunkt 60 min unseres Versuchsschemas (Abb. 4) bis 240 min weitere 8,1 ml = 810 mg (2,7 ml/h) infundiert. Die gesamte Infusionsmenge betrug 1,5 g in vier Stunden.

[1]) Niconacid^{R} (Wander Pharma, DT)
1 Ampulle (10 ml) = 1 000 mg Nikotinsäure

Versuch II : Infusion von NS und gleichzeitige Infusion mit Lipofundin S 10% [2]) plus Heparin (5000 IE/500 ml)

Mit der Lipidinfusion wurde zum Zeitpunkt 60 min begonnen, d.h. vor dem bei 120 min zu erwartenden STH-Anstieg (siehe Versuch I). Um eine Übelkeit zu vermeiden, die bei schneller Infusion einer Lipidemulsion auftreten kann, wurde nicht sofort die Endgeschwindigkeit der Infusion gewählt, sondern alle fünf Minuten von 20 ml/h über 40 ml/h und 60 ml/h auf 75 ml/h = 7,5 g/h gesteigert. Dabei sollte die zusätzliche Gabe von Heparin zur Aktivierung der Lipoprotein-Lipase und damit zur Freisetzung der Fettsäuren aus den Triglyceriden führen (21, 31).

Versuch III : Orale Gabe des Adenosinderivates BM 11.189

Unmittelbar nach der zweiten und siebten Blutentnahme (0 min und 150 min) erhielt der Proband 5 mg des ADD oral. Die Zeitpunkte und Dosierungen waren nach Auswertung der Vorversuche so gewählt, daß eine ausreichende Senkung der Serumkonzentration der Freien Fettsäuren gewährleistet war. Zur Kontrolle der PQ-Zeit wurden zwei EKG's geschrieben (nach 60 und 180 min, siehe 3.1.).

[2]) Lipofundin S 10 % [R] (B. Braun Melsungen, Dt.)

1000	ml	enthalten:
100	g	Sojaöl, fraktioniert
7.5	g	Sojaölphospatide
50	g	Xylit

Versuch IV : Adenosinderivat und Gabe von Lipofundin S 10% plus Heparin

Auch bei diesem Versuch wurde zunächst durch ADD-Einnahme (eine Tablette à 5 mg) eine Fettsäuresenkung erreicht und bei 60 min mit der Lipidinfusion begonnen. Zum Zeitpunkt 150 min erhielt der Proband eine zweite Tablette des ADD à 5 mg.

Versuch V : Infusion von NaCl-Lösung

Über einen Zeitraum von 5 1/2 Stunden wurde, mit ebenfalls halbstündlichen Blutentnahmen, ca. 500 ml 0,9%ige Kochsalzlösung infundiert.

2.3. Substrat-und Hormonbestimmungen

Der Blutzucker wurde enzymatisch nach der GOD-Methode [3]) von Boehringer im Plasma bestimmt. Alle Proben wurden zweifach gemessen.
Die Bestimmung der Freien Fettsäuren erfolgte aus dem Serum nach dem Prinzip der Bildung löslicher Cu-Salze aus unveresterten Fettsäuren mit Kupfernitratlösung im Beisein von Chloroform. Die Extinktion wurde mit dem Photometer gemessen [4]).

[3]) Biochemica-Test-Combination,
1. Auflage 1972 (972/1), Best.-Nr. 15983

[4]) Non-esterified Fatty-Acids Test-Combination,
Duncombe, W.C., Clin. Chim. Acta 9: 122, 1964
Best.-Nr. 126 055

Für die Messung der Serumkonzentration des somatotropen Hormons im Serum wurde nach dem radioimmunologischen Prinzip von Yalow und Berson sowie nach der Anleitung von Quabbe verfahren (30, 48). Die Empfindlichkeit der STH-Bestimmung betrug annähernd 0,5 ng/ml. Die Intra- und Interassayvarianzkoeffizienten für diesen Assay lagen bei 7,5 % und 7,8 %.
Die Qualitätskontrolle erfolgte durch Mitlauf von zwei Serumproben mit bekannter STH-Konzentration.

2.4. Statistik

Für die statistische Auswertung wurden ausnahmslos parameterfreie Rangsummenteste verwendet. Da es sich in allen Fällen um abhängige Stichproben handelte, wurde für die anfallenden 2-Stichprobentests der Wilcoxontest für Paardifferenzen benutzt. Für die Irrtumswahrscheinlichkeit bei etwaig falsch positiven Aussagen wurden p 0,05 (signifikant) und p 0,01 (hochsignifikant) festgelegt (20, 39).
Benutzt wurden Computerprogramme des SPSS (Statistical Package of Social Science).

3. Ergebnisse

3.1. Nebenwirkungen der verwendeten Substanzen

Es bestanden wesentliche Unterschiede in der Verträglichkeit der verwendeten Pharmaka:
Wurde die Nikotinsäure allein infundiert (Versuch I), so traten wenige Minuten nach Infusionsbeginn für einen Zeitraum von ca. 10-15 Minuten ein deutliches Wärmegefühl im Kopf mit leichter Gesichtsrötung ("Flush") mit Übelkeit und gelegentlichem Erbrechen auf. Im weiteren Versuchsablauf tolerierten vier Probanden die Nikotinsäure ohne deutliche Nebenwirkungen, die anderen vier klagten vom Zeitpunkt 180 min an über Übelkeit, und zwei erbrachen sogar.

Im Versuch II (NS und Lipid) kam es zunächst ebenso zum Auftreten des "Flush", jedoch wurden unter der zusätzlichen Lipid- und Heparininfusion ab 60 min die späten Symptome gemildert. Lediglich zwei Versuchspersonen verspürten auch unter diesen Bedingungen ein leichtes Unwohlsein (Tabelle 2).

Bei Verwendung von ADD (Versuch III und IV) klagten die Probanden zu keinem Zeitpunkt des Versuchsablaufes über Nebenwirkungen.
In orientierenden Voruntersuchungen im Rahmen der klinischen Prüfung durch die Fa. Boehringer Mannheim an gesunden Probanden (28) war bei Einzeldosen ab 20 mg eine Verlängerung der PQ-Strecke im EKG von maximal 20 ms beobachtet worden (AV-Block I°). Bei von uns durchgeführten Kontroll-EKG`s trat bei der hier angewandten Dosierung von 5 mg keine EKG-Veränderung auf.

Versuch	I			II	
	NS allein			NS + Lipid	
Nebenwirkung	Flush	Übelk.	Erbr.	Flush	Übelk.
Probanden					
I	+	+		+	
II	+	++	+	+	++
III	+			+	
IV	++	++	+	+	++
V	+			+	
VI	+	++		+	
VII	+			+	
VIII	+			+	

Tab.2

Zusammenstellung der beobachteten Nebenwirkungen in den Versuchen I und II (+ leichte, ++ stärkere). In Versuch III und IV (Anwendung von BM 11.189) und in Versuch V (Gabe von NaCl) wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.

3.2. Verhalten der Serumkonzentrationen der Freien Fettsäure

In den Versuchen I (Abb.5) und III (Abb.7), der alleinigen NS-Infusion wie auch der ausschließlichen oralen Gabe des Adenosinderivates, zeigte sich eine

signifikante Senkung der Serumkonzentation der FFS: Zum Zeitpunkt 60 min war in Versuch I und in Versuch III die Serumkonzentation der FFS gegenüber den Ausgangswerten zum Zeitpunkt 0 min signifikant gesenkt ($p < 0,05$). Die signifikante Senkung hielt in beiden Versuchen unverändert bis zum Zeitpunkt 240 min an. So war zum Zeitpunkt 210 min die Serumkonzentration der FFS in beiden Versuchen gegenüber dem Kontrollversuch V (Abb.9) signifikant verringert ($p < 0,05$). Auch das Integral der Konzentrationen der FFS über dem Zeitraum 60 bis 240 min (Fläche unter der Kurve der FFS-Konzentration) war sowohl in Versuch I als auch in Versuch III gegenüber Kontrollversuch V signifikant erniedrigt (p jeweils $< 0,05$).
Die Senkung der Konzentration der FFS durch beide Substanzen war von vergleichbarem Ausmaß: Beim Vergleich der Zeitpunkte 0 und 60 min ergab sich in Versuch I gegenüber Versuch III kein signifikanter Unterschied der FFS-Konzentrationen.
Im Gegensatz zum ADD-Versuch III kam es in Versuch I (NS-Gabe) unmittelbar nach Absetzen der NS-Infusion, bei 240 min zu einem steilen Anstieg der FFS-Konzentrationen im Serum ("Rebound-Effekt").

In den Versuchen II (Abb.6) und IV, zusätzliche Lipid- und Heparininfusion ab 60 min (Abb.8), wurde wiederum zunächst die Serumkonzentration der FFS durch NS bei 30 min signifikant und durch ADD bei 60 min deutlich, wenn auch nicht signifikant, gesenkt. Nach dem Beginn der Lipidinfusion zum Zeitpunkt 60 min stiegen die Konzentrationen der FFS in beiden Versuchen schnell an: im Zeitraum 60 bis 240 min war das Integral der Konzentrationen der FFS nach Lipidinfusion sowohl gegenüber den gesenkten Werten als auch gegenüber den unbeeinflußten Kontrollwerten signifikant erhöht; dies galt für NS ebenso wie für ADD (Versuch II verglichen

mit Versuch I und V, p 0,05); Versuch IV verglichen mit Versuch III und V (p 0,05).

Zwischen den erhöhten Werten nach Lipidinfusion bei NS-Gabe (Versuch II) und ADD-Gabe (Versuch IV) im Zeitraum 60 bis 240 min (Integral der Konzentrationsverläufe) bestand kein signifikanter Unterschied.

Im Gegensatz zum ADD-Versuch IV kam es in Versuch II nach Ende der NS-Infusion zum Zeitpunkt 240 min unter der anhaltenden Lipidinfusion zu einem deutlichen und sprunghaften Anstieg der Serumkonzentration der FFS (Abb.6).

Der Kontrollversuch V, NaCl-Infusion, ergab keine signifikante Änderung der Serumkonzentration der FFS gegenüber der Ausgangskonzentration zum Zeitpunkt 0 min (Abb.9).

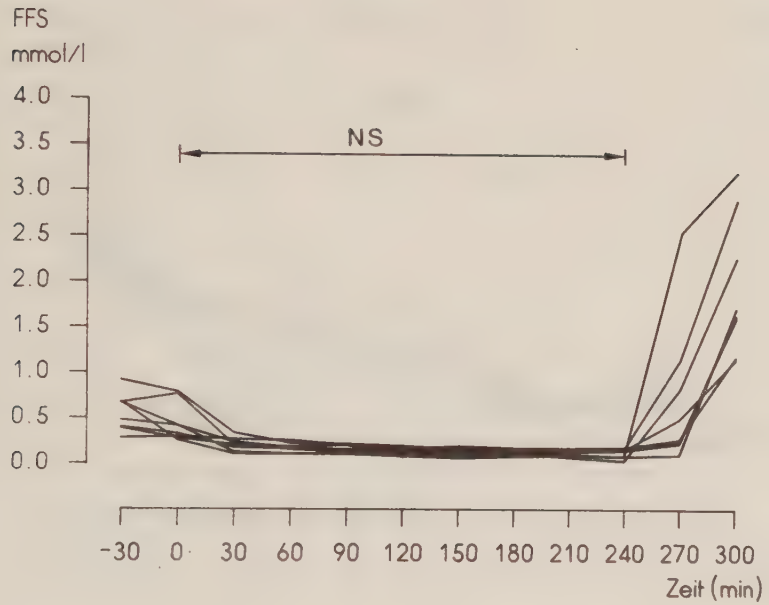


Abb.5

Konzentration der FFS (Einzelkurven) im V e r s u c h I:
alleinige Gabe von Nikotinsäure

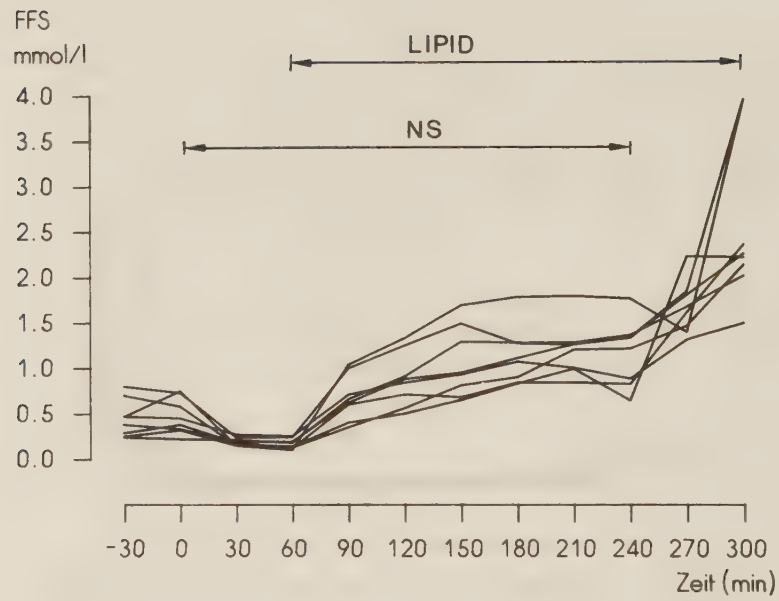


Abb.6

Konzentration der FFS (Einzelkurven) im V e r s u c h II:
Nikotinsäureinfusion und zusätzliche
Lipid- plus Heparininfusion

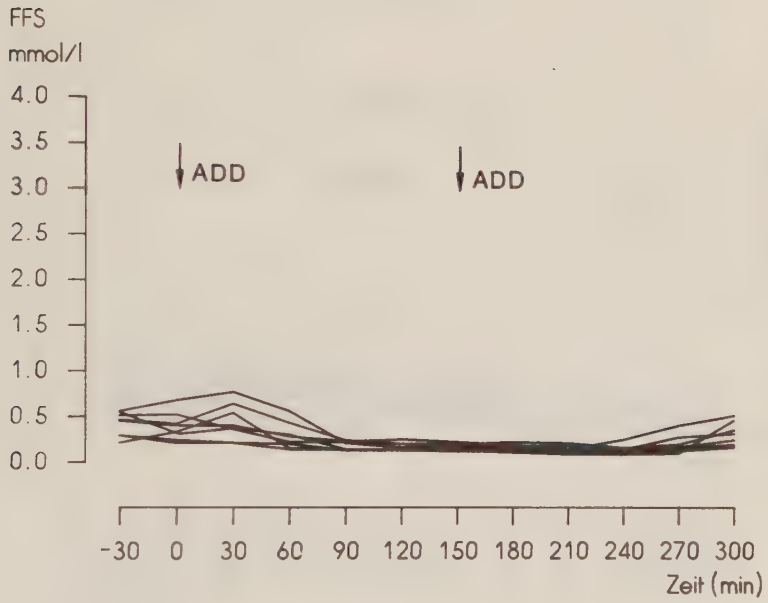


Abb.7

Konzentration der FFS (Einzelkurven) im V e r s u c h III: orale Gabe des Adenosinderivates BM 11.189

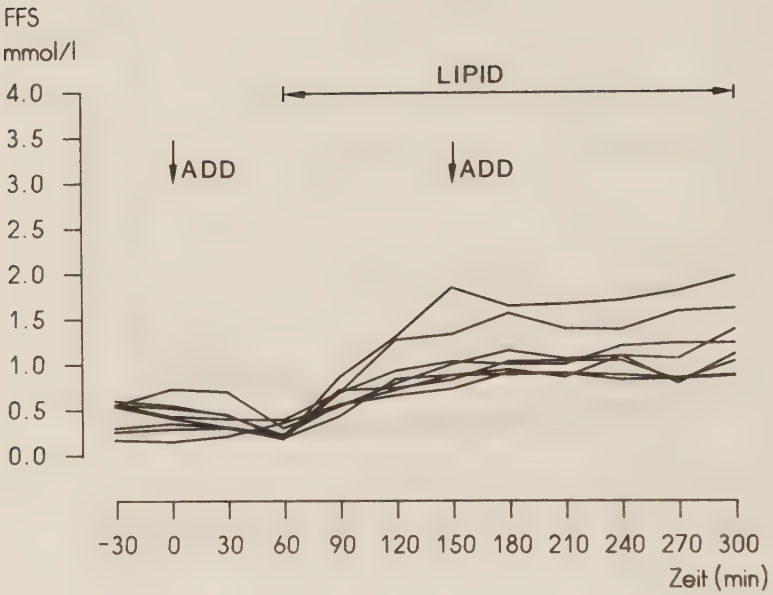


Abb.8

Konzentration der FFS (Einzelkurven) im V e r s u c h IV:
orale Gabe des Adenosinderivates BM 11.189
und zusätzliche Lipid- plus Heparin-Infusion

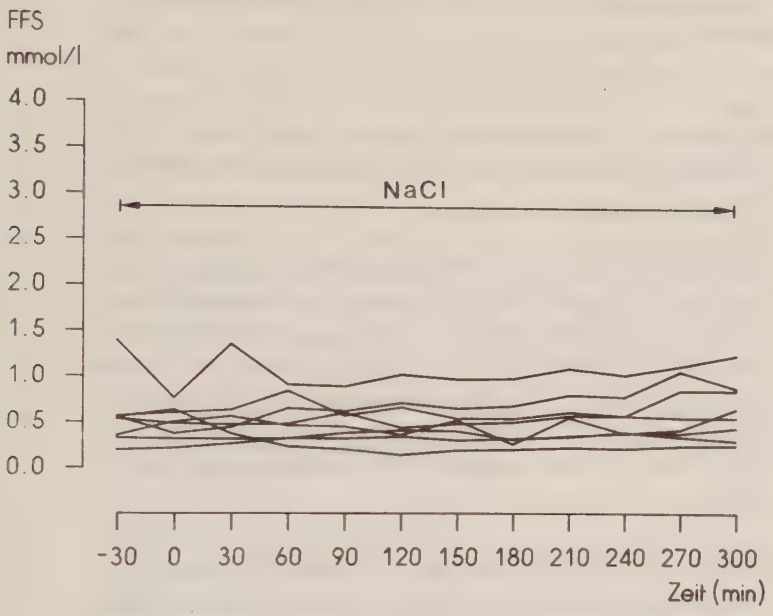


Abb.9

Konzentration der FFS (Einzelkurven) im Versuch V:
Infusion von isotoner Kochsalzlösung

3.3. Verhalten der Serumkonzentrationen des Wachstumshormons

Im Versuch I (NS-Infusion) kam es nach Gabe der NS zu einem Anstieg der Serumkonzentration des STH (Abb.10).

Dieser Anstieg betraf zunächst den Zeitraum 0 bis 90 min, zum Zeitpunkt 120 min waren die Serumkonzentrationen des STH wieder zum Ausgangswert zurückgekehrt. Ein Vergleich der Flächen unter den Konzentrationskurven des Wachstumshormons im Zeitraum 0 bis 90 min zwischen den Versuchen I und V zeigt allerdings keinen signifikanten Unterschied (p 0,07).

Nach Gabe von ADD (Versuch III, Abb.12) kam es im gleichen Zeitraum 0 bis 90 min nicht zu einer deutlichen Veränderung der STH-Konzentrationen gegenüber dem Kontrollversuch V. Die STH-Konzentrationen des Versuches I im Zeitraum 0 bis 90 min waren auch gegenüber Versuch III nicht signifikant erhöht (Flächenvergleich, p 0,09).

Zum Zeitpunkt 120 min begann in Versuch I (Abb.10) ein erneuter, wesentlich ausgeprägterer Anstieg der STH-Konzentrationen. Dieser Anstieg war gegenüber Kontrollversuch V hochsignifikant (p 0,01, Flächenvergleich 120 bis 240 min).Nach Beendigung der NS-Infusion (240 min) fiel die Serumkonzentration des STH bei allen Versuchspersonen deutlich ab.
Auch in Versuch III kam es zu einem hochsignifikanten Anstieg der STH-Konzentrationen ab 120 min

(Flächenvergleich 120 bis 240 min gegenüber Versuch V, p 0,01).
Zwischen den Versuchen I und III im Zeitraum 120 bis 240 min ergab sich ein deutlicher, aber nicht signifikanter Unterschied (p 0,07): NS führte zu einer stärkeren Erhöhung der STH-Konzentration als ADD.

Im Versuch II (Infusion von NS ab 0 min, Lipidplus Heparininfusion ab 60 min, Abb.11) kam es ebenso wie in Versuch I zu einem Anstieg der Serumkonzentration des somatotropen Hormons im Zeitraum 0 bis 90 min: der Flächenvergleich zwischen Versuch II und Versuch V zeigt hier einen signifikanten Unterschied.
Im Versuch IV (Gabe von ADD, Lipidinfusion) kam es im Zeitraum 0 bis 90 min nicht zu einer signifikanten Erhöhung der STH-Konzentrationen gegenüber dem Kontrollversuch V (Abb. 14).
Ein Vergleich der STH-Konzentrationen der Versuche II und IV im Zeitraum 0 bis 90 min zeigt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.
Im Zeitraum 120 bis 240 min blieb nach Gabe von NS und Lipidinfusion (Versuch II) ein signifikanter Anstieg der Serumkonzentrationen des somatotropen Hormons gegenüber Versuch V aus.
Auch im Versuch IV (ADD plus Lipid) fehlte der signifikante Anstieg der STH-Konzentrationen gegenüber Versuch V in diesem Zeitraum. Die STH-Konzentrationen von Versuch II und Versuch IV unterschieden sich jedoch signifikant:
Die STH-Konzentrationen sind nach NS und Lipid- plus Heparininfusion deutlich höher als nach ADD und Lipid- plus Heparininfusion.
Ein Vergleich der Serumkonzentrationen in Versuch I und II bzw. III und IV im Zeitraum 0 bis 90 min zeigt:

Die Lipidinfusion führte weder bei NS (Versuch II) noch bei ADD (Versuch IV) zu einer wesentlichen Veränderung gegenüber der STH-Konzentration ohne Lipidinfusion (Versuch I und III).

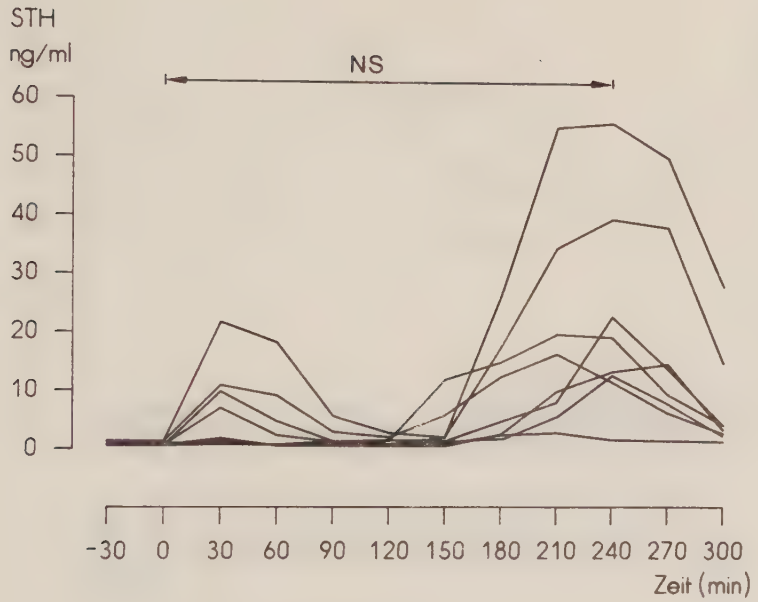


Abb.10

Konzentration des STH (Einzelkurven) im V e r s u c h I:
alleinige Gabe von Nikotinsäure

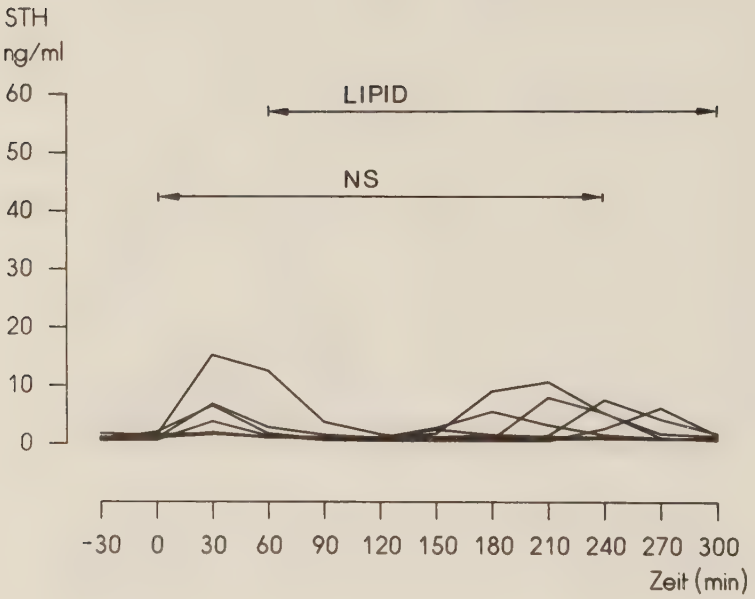
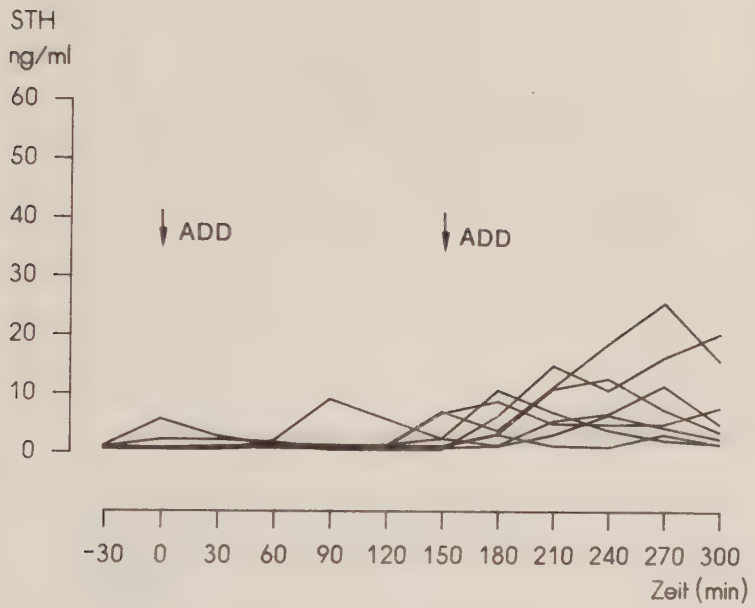


Abb.11

Konzentration des STH (Einzelkurven) im V e r s u c h II:
Nikotinsäure und zusätzliche Lipid-
plus Heparininfusion



Tab.12

Konzentration des STH (Einzelkurven) im V e r s u c h III:
orale Gabe des Adenosinderivates BM 11.189

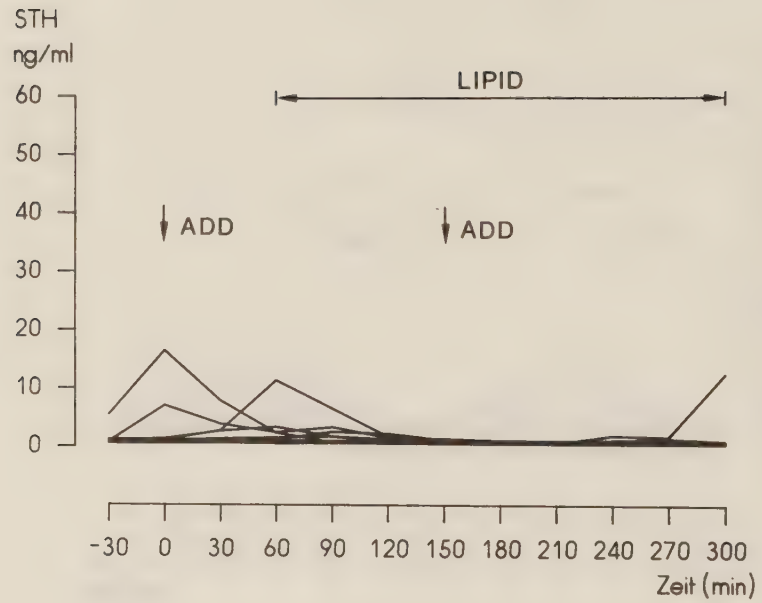


Abb.13

Konzentration des STH (Einzelkurven) im V e r s u c h IV:
orale Gabe des Adenosinderivates BM 11.189
und zusätzliche Lipid- und Heparininfusion

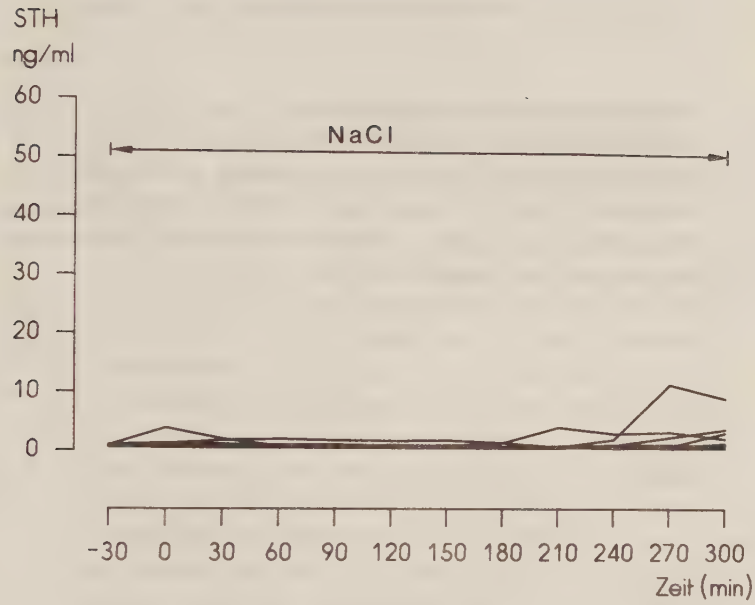


Abb.14

Konzentration des STH (Einzelkurven) im Versuch V:
Infusion von isotoner Kochsalzlösung

3.4. Verhalten der Plasmakonzentrationen der Glukose

Während der Nikotinsäure-Versuche kam es in den Versuchen I und II, verglichen mit Versuch V, zu einem kurzfristigen, signifikanten Anstieg der Glukosekonzentration ($p \leq 0{,}01$) bei +30 min (Zeitpunkt des "Flush"). Ansonsten ergaben sich keine signifikanten Änderungen der Konzentration.

4. Diskussion

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen, nach denen es unter Anwendung von NS zu einer Erhöhung der Konzentration von STH kommt (5, 21, 31, 32). (Versuch I)
Auch unter der Anwendung des Adenosinderivates BM 11.189, welches wie NS in der Lage ist, die Konzentration der Freien Fettsäuren im Serum zu erniedrigen (8, 9, 45, 46), kommt es zu einer Konzentrationserhöhung des somatotropen Hormons im Serum (siehe 2.2. Vorversuche). (Versuch III)

Die Tatsache, daß die Senkung der FFS im Serum sowohl mit unangenehmen Nebenwirkungen - unter der Anwendung von NS (Versuch I) - als auch ohne diese - bei Benutzung von BM 11.189 (Versuch III) - zu einer Erhöhung der Serumkonzentration des STH führt, zeigt, daß nicht der Streß allein verantwortlich sein kann für die STH-Ausschüttung (15, 40).

Welcher Mechanismus der STH-Ausschüttung zugrunde liegt, ist bislang unklar. Möglicherweise kommt es zur STH-Erhöhung im Gefolge der Freisetzung von anderen Hormonen. Mehrfach konnte gezeigt werden (11, 21, 25, 29, 32), daß eine Senkung der FFS im Plasma durch NS eine Glukagonsekretion bewirkt. Unter einer ADD-induzierten Senkung der Plasmakonzentration der FFS kommt es jedoch zu keiner Sekretion von Glukagon. Dieser Umstand läßt allerdings den Schluß zu, daß eine durch Senkung der FFS bewirkte Glukagonsekretion nicht der stimulierende Faktof für den Anstieg des STH sein kann.

Auch Prostaglandine könnten beteiligt sein: es ist aus Arbeiten von Carlson (4) bekannt, daß NS-Gabe zu einer Freisetzung von PGL-E_1 führt, welches wiederum eine STH-Sekretion bewirkt (22, 36, 41). Ob dieser Effekt über die von Hedge (17) nachgewiesene Stimulation der hypophysären ACTH-Freisetzung und die dadurch erzeugte Cortisol-Sekretion vermittelt wird, ist ebenfalls noch nicht bekannt, bzw. wird in der oben aufgeführten Literatur weitgehend abgelehnt.

Unter der nebenwirkungsfreien Anwendung von ADD tritt nach Senkung der FFS-Konzentration eine langanhaltende Erhöhung der STH-Konzentration ab 120 min auf. Unter der Anwendung von NS kommt es zu frühen und späten unerwünschten Nebenwirkungen ("Flush" etwa bei 15 min nach Infusionsbeginn, Übelkeit und Erbrechen beginnend etwa nach 120 min). Die STH-Ausschüttung bei NS-Gabe im Zeitraum 30 bis 90 min ist als direkte Antwort auf den frühen Streß ("Flush") erklärbar. Die in Versuch I gegenüber Versuch III beobachteten höheren Serumkonzentrationen des STH im Zeitraum 90 bis 240 min sprechen dafür, daß die unerwünschten Nebenwirkungen der NS einen zusätzlichen verstärkenden Effekt auf die STH-Ausschüttung nach Anwendung von Lipolysehemmern besitzen.
Die Beobachtung, daß bei vergleichbar starker Senkung der FFS im Serum bei BM 11.189 keine wesentlichen Nebenwirkungen auftraten, beweist, daß die Senkung der FFS-Konzentrationen für die beobachteten Nebenwirkungen nicht alleine ursächlich verantwortlich sein kann.

Der fehlende Anstieg der STH-Konzentration im Serum nach Anwendung von ADD und gleichzeitiger intravenöser Gabe von Lipid plus Heparin schließt eine direkte Wirkung des Adenosinderivates an der Hypophyse als Ursache der STH-Ausschüttung weitestgehend aus. (Versuch IV)

Der bei gleichzeitiger Anwendung von NS und Lipid- und Heparininfusion (Versuch II) beobachtet leichte Anstieg der Serumkonzentration des somatotropen Hormons läßt eine endgültige Aussage über einen direkten Effekt der NS am Hypothalamus / Hypophyse nicht zu. Würde jedoch die Nikotinsäure eine direkte Wirkung an der Hypophyse oder am Hypothalamus haben, so wäre auf Grund der Tatsache, daß NS die intrazelluläre cAMP senkt, eher eine reduzierte STH-Freisetzung aus der Hypophyse zu vermuten (36).
Somit bleibt, wie schon verschiedentlich postuliert (3, 4, 31, 32, 33, 34, 36, 44), die Senkung der Konzentration der FFS im Serum als wahrscheinlichste Ursache für die hypophysäre STH-Ausschüttung, bestehen:
Senkt man die Serumkonzentration der Freien Fettsäuren ohne unerwünschte Nebenwirkungen (Versuch III), so resultiert eine deutliche STH-Ausschüttug, welche 120 min nach Beginn der ADD-Anwendung einsetzt. Verhindert man die Senkung der FFS-Konzentration (Versuch IV), so bleibt die STH-Ausschüttung aus. Die höheren STH-Konzentrationen nach NS ohne und mit zusätzlicher Lipidinfusion sind als Folge der unerwünschten frühen und späten Nebenwirkungen zu interpretieren.

5. Zusammenfassung

Bei acht männlichen Probanden wurde der Einfluß von zwei Lipolysehemmern auf die Serumkonzentration von FFS, STH und die Glukosekonzentration im Plasma gemessen. Die beiden Pharmaka Nikotinsäure und das Adenosinderivat BM 11.189 hatten eine unterschiedliche chemische Struktur und unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Beide waren in der Lage, die Serumkonzentration der FFS zu senken. Bei der Anwendung von NS kam es zu Nebenwirkungen: "Flush", Übelkeit und Erbrechen. Bei ADD wurden keine Nebenwirkungen registriert.

Im Gefolge der Wirkung beider Medikamente kam es zu unterschiedlichen Veränderungen der Serumkonzentration des Wachstumshormons:
Auf die Gabe von ADD folgte ein Anstieg der Serumkonzentration des somatotropen Hormons mit einer Verzögerung von zwei Stunden. Die intravenöse Gabe von NS wurde mit einem frühzeitigen Anstieg der STH-Konzentration für 60 min und nach einer Verzögerung von zwei Stunden mit einem hohen, langanhaltenden STH-Anstieg beantwortet. Es kam nicht zu wesentlichen Veränderungen der Glukosekonzentration im Plasma.
Intravenöse Lipidinfusionen vermochten bei der Anwendung von NS die Erhöhung der Serumkonzentration des somatotropen Hormons weitgehend zu reduzieren, bei ADD blieb der Anstieg der STH-Konzentration aus.

Die vorliegenden Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen, wonach einer Verringerung der Serumkonzentration der Freien Fettsäuren ein Anstieg der STH-Sekretion folgt. Die Senkung der Serumkonzentration der FFS führt zu einem STH-Anstieg unabhängig von der Art, wie sie herbeigeführt wird. Der fehlende STH-Anstieg nach ADD plus Lipidinfusion spricht dafür, daß kein direkter pharmakologischer Einfluß auf die Hypophyse bzw. den Hypothalamus vorhanden ist. Der bei Anwendung von Nikotinsäure beobachtete frühe Anstieg der STH-Konzentration, sowie die im Vergleich zum ADD-Anstieg höhere Antwort der späten STH-Sekretion, ist als Folge der stressenden Nebenwirkungen dieses Medikamentes zu interpretieren.

6. Literaturverzeichnis

(1) Andersson, K.E., Johannesson, N., Karlberg, B., Persson, C.G.
Increase in plasma free fatty acids and natriuresis by xanthines may reflect adenosine antagonism
Eur. J. Clin. Pharmacol. 26: 33-38, 1984

(2) Björntorp, P.
The effect of nicotinic acid on adipose tissue metabolism in vitro
Metabolism 14: 836, 1965

(3) Blackard, W.G., Hull, E.W., Lopez-S., A.
Effect of lipids on growth hormone secretion in humans
J. of Clin. Invest. 50: 1439, 1971

(4) Carlson, L.A.
Nicotinic acid and inhibition of fat mobilizing lipolysis. Present status of effects on lipid metabolism
Adv. Exp. Med. Biol. 109: 225, 1978

(5) Carlson, L.A., Orö, L.
The effect of nicotinic acid on the plasma free fatty acids. Demonstration of a metabolic type of sympathicolysis
Acta Med. Scand. 172: 641, 1962

(6) Fain, J.N.
Biochemical aspects of drug and hormone action on adipose tissue
Pharmacol. Rev. 25: 67, 1973

(7) Fain, J.N., Kovacev, V.P., Scow, R.O.
Effect of growth hormone and dexamethason on lipolysis and metabolism in isolated fat cells of the rat
J. Biol. Chem. 240: 3522, 1965

(8) Fain, J.N., Pointer, R.H., Ward, W.F.
Effects of adenosine nucleotides on adenylate monophosphate accumulation and lipolysis in fat cells
J. Biol. Chem. 247: 6866, 1972

(9) Fredholm, B.B.
Effects of adenosine, adenosine analogues and drugs inhibiting adenosine in activation on lipolysis in rat fat cells
Acta Physiol. Scand. 102: 191, 1978

(10) Frohman, L.A., Horton, E.S., Lebovitz, H.E.
Growth hormone releasing action of a pseudomonas endotoxin (Piromen)
Metabolism 16: 57-67, 1967

(11) Frohman, L.E., MacGillivray, M.H., Aceto, T.Jr.
Acute effects of hGH on insulin secretion and glucose utilization in normal and growth hormone deficient subjects
J. Clin. Endocrinol. Metab. 27: 561, 1967

(12) Gerich, J.E, Langlois, M., Noacco, C., Lorenzi, M., Karam, J.H., Forsham, P.H., Gustafson, G.
Comparison of the suppressive effects of elevated plasma glucose and free fatty acid levels on glucagon secretion in normal and insulin-dependent diabetic subjects
J. Clin. Invest. 58: 320, 1976

(13) Goodman, H.M.
Growth hormone and the metabolism of carbohydrate and lipid in adipose tissue
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 1968

(14) Greenbaum, A.L., Mc Lean, P.
The mobilization of lipid by anterior pituitary growth hormone
Biochem. J. 54: 407, 1953

(15) Grennwood, F.C., Landon, J.
Growth hormone secretion in response to stress in man
Nature 210: 540, 1966

(16) Greenwood, F.C., Landon, J.
Assessment of hypothalamic pituitary function in endocrine disease
J. Clin. Path. 19: 284-292, 1966

(17) Hedge, G.A., Hanson, S.D.
The effect of prostaglandins on ACTH secretion
Endocrinology 91: 925, 1972

(18) Hotz, W.
Nicotinic acid and its derivatives: a short survey
Adv. Lipid Res. 20: 195-217, 1983

(19) Hunter, W.M., Clark, B.F., Duncan, L.J.P.
Plasma growth hormone after an overnight fast and following glucose loading in healthy and diabetic subjects
Metabolism 15: 596-607, 1966

(20) Immich, H.
Medizinische Statistik
Schattauer Verlag, 1974

(21) Irie, M., Sakuma, M., Tsushima, T., Shizume,K., Nakao, K.
Effect of nicotinic acid administration on plasma growth hormone concentrations
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126: 708, 1967

(22) Ito, H., Momose, G., Katayama, T., Takagishi, H., Ito, L., Nakajima, H., Takei, Y.
Effects of prostaglandin on the secretion of human growth hormone
J. Clin. Endokrinol. Metab. 32: 857, 1971

(23) Klingensmith, M.R., Freifeld, A.G., Pegg, A.E., Jefferson, L.S.
Effects of growth hormone and glucagon on ornithine decarboxylase activity and adenosine 3′5′-monophosphate levels in isolated rat hepatocytes
Endocrinology Vol. 106: 125-132, 1980

(24) Li, C.H., Tanaka, A., Pickering, B.T.
Human pituitary growth hormone VII:
In vitro lipolytic activity
Acta endocrin. Supp. 90: 155, 1964

(25) Luyckx, A.S., Lefebvre, P.J.
Effect of somatostatin on metabolic and
hormonal changes induced by nicotinic acid in
insulin-dependent diabetics
Diabetologia, 15: 447, 1976

(26) Merimee, T.J., Rimoin, D.L.,
Cavalei-Sforza, L.C.
Metabolic studies in the african pygney
J. Clin. Invest. 51: 395, 1972

(27) Martin, J.M., Gagliardino, J.J.
Effect of growth hormone on the isolated
pancreatic islets of the rat in vitro
Nature (Lond.) 213: 630, 1967

(28) Neuss, H.
Klinische Prüfung des Adenosin-Derivates
BM 11.189
Mannheim: 1975

(29) Norris, B., Schade, D.S., Eaton, R.P.
Effects of altered free fatty acid mobiliza-
tion on the metabolic response to exercise
J. Clin. Endocrinol. Metab. 46: 254, 1978

(30) Quabbe, H.J.
Radioimmunologische Bestimmung von Wachstums-
hormon im Plasma des Menschen
Z. klin. Chem. und klin. Biochem., 7. Jahrg.:
259-268, 1969

(31) Quabbe, H.J., Bratzke, H.J., Siegers, U., Elban, K.
Studies on the relationship between plasma free fatty acids and growth hormone secretion in man
J. Clin. Invest. 51: 2388, 1972

(32) Quabbe, H.J., Ramek, W., Luyckx, A.S.
Growth hormone, glucagon and insulin response to depression of plasma free fatty acids and the effect of glucose infusion
J. Clin. Endocrinol. Metab. 44: 383, 1977

(33) Raben, M.S., Hollenberg, C.H.
Effects of growth hormone on plasma fatty acids
J. Clin. Invest. 38: 484, 1959

(34) Raben, M.S., Hollenberg, C.H.
Effect of growth hormone on plasma fatty acids (Abstract)
J. Clin. Invest. 37: 922, 1958

(35) Rabinowitz, D., Klassen, G.A., Zierler, K.L.
Effect of human growth hormone on muscle and adipose tissue metabolism in the forearm of man
J. Clin. Invest. 44: 51, 1965

(36) Reichlin, S.
Regulation of somatotrophic hormone secretion
In: Greep, R.O., Astwood, E.B. (eds)
Handbook of Physiology, sect 7, vol IV, Pt 2
American Physiological Society, Washington, DC, p 405, 1974

(37) Rall, Th.W.
The Xanthines
In: Godman and Gilman, Chapter 25,
p 592-605, 1980

(38) Rimoin, D.L., Merimee, T.J., Rabinowitz, D. et al.
Genetic aspects of clinical endocrinology
Recent Prog. Horm. Res. 24: 365, 1968

(39) Sachs, L.
Angewandte Statistik
Springer Verlag, Heidelberg, 6. Aufl., 1984

(40) Schalch, D.S.
The influence of physical stress and exercise on growth hormone and insulin secretion in man
J. Lab. and Clin. Med. 69: 256, 1967

(41) Schonfield, J.G.
Prostaglandin E_1 and the release of growth hormone in vitro
Nature 228: 179, 1970

(42) Stock, K., Aulich, A., Westermann, E.
Studies on the mechanism of antilipolytic action of prostaglandin E_1
Life Sci. 7: 113, 1968

(43) Weil, R.
Growth hormone and fat metabolism
Acta endocrin. Supp. 98: 5, 1965

(44) Westermann, E.
Die Lipolyse und ihre pharmakologische Beeinflußbarkeit
Fette in der Medizin 7: 8, 1965

(45) Westermann, E., Stock, K.
Regulation and metabolic function in adipose tissue
Hormone and Metabolic Research, Suppl. 2: 47
Academic Press, New York 1970

(46) Wieser, P.B., Pendleton, T.S.
Effects of an N^6-disubstituted adenosine derivative (BM 11.189) on fat cell metabolism
Biochem. Pharmacol. 28: 693, 1979
J. Biol. Chem. 234: 1922, 1959

(47) Winegard, A.J., Shaw, W.N., Lukens, F.D., Stadie, W.C., Renold, A.E.
Effects of growth hormone in vitro on the metabolism of glucose in rat adipose tissue
McGraw-Hill, New York : 706, 1971

(48) Yalow, R.S., Berson, S.A.
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man
J. Clin. Invest. 39: 1157, 1960

(49) Zahnd, G.R., Steinke, J., Renold, A.E.
Early metabolic effects of human hormone
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 105: 455, 1960

7. Tabellarischer Anhang

	Freie Fettsäuren mmol/l											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.48	.42	.24	.18	.16	.15	.15	.14	.14	.16	.24	1.66
II	.68	.26	.11	.11	.11	.09	.07	.09	.10	.09	.11	1.74
III	.28	.30	.27	.26	.21	.17	.20	.18	.18	.19	.28	1.20
IV	.67	.77	.21	.16	.14	.15	.12	.11	.11	.09	2.58	3 25
V	.92	.79	.34	.23	.22	.20	.17	.17	.18	.17	1.17	2.94
VI	.67	.42	.13	.11	.12	.12	.10	.12	.08	.04	.84	2.30
VII	.40	.33	.18	.17	.16	.14	.16	.17	.15	.16	.26	1.63
VIII	.39	.28	.21	.19	.21	.08	.16	.15	.15	.16	.51	1.17
Mittel-wert	.56	.45	.21	.18	.17	.14	.14	.14	.14	.13	.75	1.99

Tabelle 3 Einzel-und Mittelwerte von FFS für Versuch I

Freie Fettsäuren mmol/l

min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.38	.33	.19	.19	.62	.88	.95	1.11	1.26	1.33	1.80	2.25
II	.70	.58	.15	.10	1.04	1.33	1.69	1.78	1.79	1.76	1.39	3.93
III	.25	.32	.15	.13	.35	.56	.81	.90	1.20	1.21	1.46	2.21
IV	.47	.75	.15	.14	.40	.50	.65	.83	.99	.64	2.22	2.21
V	.80	.73	.24	.24	1.00	1.25	1.49	1.27	1.26	1.34	1.84	3.94
VI	.29	.38	.18	.12	.60	.71	.68	.84	.84	.82	1.61	2.35
VII	.24	.22	.21	.18	.66	.91	1.29	1.28	1.28	1.36	1.67	2.01
VIII.	.47	.45	.27	.25	.71	.84	.93	1.07	1.00	.88	1.31	1.49
Mittel-wert	.45	.47	.19	.17	.67	.87	1.06	1.13	1.20	1.17	.1.66	2.54

Tabelle 4 Einzel-und Mittelwerte von FFS für Versuch II

Freie Fettsäuren mmol/l

min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.53	.31	.37	.30	.14	.13	.13	.11	.09	.09	.10	.47
II	.21	.33	.54	.15	.14	.14	.16	.16	.14	.12	.13	.17
III	.29	.24	.21	.14	.14	.14	.15	.15	.18	.12	.17	.25
IV	.46	.42	.64	.43	.24	.20	.20	.22	.21	.16	.17	.19
V	.56	.68	.77	.56	.21	.16	.15	.16	.14	.25	.41	.52
VI	.51	.52	.36	.22	.22	.16	.19	.18	.18	.16	.20	.36
VII	.45	.40	.40	.28	.23	.25	.22	.19	.14	.14	.28	.32
VIII	.29	.21	.21	.20	.13	.13	.12	.12	.12	.11	.16	.20
Mittel-wert	.41	.39	.44	.28	.18	.16	.16	.16	.15	.14	.20	.31

Tabelle 5 Einzel-und Mittelwerte von FFS für Versuch III

Freie Fettsäuren mmol/l

min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.56	.43	.40	.39	.69	.93	1.03	1.00	1.00	1.20	1.23	1.23
II	.30	.35	.31	.18	.86	1.30	1.84	1.64	1.66	1.70	1 80	1 96
III	.26	.29	.30	.19	.43	.84	.88	.94	.86	1.09	.79	1.11
IV	.55	.73	.70	.30	.54	.79	1.00	1.15	1.06	1.09	1.06	1.38
V	.56	.52	.45	.19	.69	1.27	1.33	1.56	1.39	1.38	1.58	1.61
VI	.60	.55	.44	.22	.72	.74	.83	1.03	1.04	1.04	.82	1.03
VII	.17	.15	.21	.36	.56	.72	.88	.89	.90	.88	.85	.88
VIII	.54	.41	.31	.23	.56	.66	.73	.91	.90	.83	.84	.87
Mittel-wert	.44	.43	.39	.26	.63	.91	1.06	1.14	1.10	1.15	1.12	1.26

Tabelle 6 Einzel-und Mittelwerte von FFS für Versuch IV

Freie Fettsäuren mmol/l

min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.32	.31	.31	.32	.32	.34	.30	.32	.34	.39	.34	.30
II	.19	.21	.26	.32	.38	.41	.40	.31	.35	.38	.38	.44
III	.55	.63	.37	.23	.20	.14	.19	.20	.22	.21	.24	.25
IV	.56	.60	.63	.84	.57	.66	.54	.54	.61	.57	.55	.55
V	1.39	.76	1.35	.91	.89	1.02	.97	.98	1.09	1.02	1.12	1.24
VI	.35	.50	.56	.46	.45	.36	.52	.26	.55	.38	.42	.65
VII	.55	.37	.44	.65	.62	.71	.65	.68	.80	.78	1.06	.88
VIII	.53	.48	.47	.48	.60	.44	.48	.50	.57	.57	.85	.85
Mittel-wert	.55	.48	.55	.53	.50	.51	.51	.47	.57	.54	.62	.64

Tabelle 7 Einzel-und Mittelwerte von FFS für Versuch V

	Wachstumshormon ng/ml											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.50	.60	.80	.80	.70	1.30	1.50	1.40	5.70	12.90	8.30	3.00
II	1.40	1.30	21.70	18.20	5.60	2.70	2.00	26.30	55.20	56.00	50.00	28.00
III	.60	.70	1.80	.50	.60	.50	.50	2.50	9.90	13.30	14.60	3.30
IV	.50	.80	1.30	.60	.50	.50	1.30	4.70	8.00	22.70	13.80	4.10
V	.90	1.30	10.90	9.10	2.90	2.00	5.80	12.40	16.30	11.50	6.20	2.70
VI	1.30	.70	7.00	2.30	1.20	1.40	11.90	14.90	19.70	19.20	9.40	4.20
VII	.50	.60	9.80	4.70	1.30	.80	2.00	17.50	34.80	39.50	38.10	14.80
VIII	.70	1.00	.80	.70	.70	.70	.80	2.40	2.80	1.60	1.40	1.30
Mittel-wert	.80	.87	6.76	4.61	1.69	1.24	3.22	10.26	19.05	22.09	17.72	7.67

Tabelle 8 Einzel-und Mittelwerte von STH für Versuch I

Wachstumshormon ng/ml

min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	1.10	1.00	1.60	1.10	1.10	.1.10	1.10	1.50	.90	1.20	.90	.90
II	1.70	1.40	15.20	12.50	3.70	1.60	.50	.70	7.90	5.30	1.00	.60
III	.50	.60	3.80	1.30	.60	.50	.50	.50	.50	2.60	6.10	1.50
IV	1.10	1.10	1.90	1.10	1.10	1.10	2.40	1.50	1.20	1.10	.90	.90
V	.90	1.10	1.60	1.10	.90	1.10	1.70	9.00	10.60	5.20	1.70	1.30
VI	1.00	.90	6.80	2.80	1.50	1.00	2.70	5.50	3.20	1.50	.90	.70
VII	.60	2.00	6.50	1.70	.80	.50	.50	.60	1.40	7.50	4.20	1.70
VIII	1.00	1.60	1.70	1.00	.90	.80	.90	1.10	.80	.90	.80	.80
Mittel-wert	.99	1.21	4.89	2.82	1.32	.96	1.29	2.55	3.31	3.16	2.06	1.05

Tabelle 9 Einzel-und Mittelwerte von STH für Versuch II

	Wachstumshormon ng/ml											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.80	.80	.90	.80	.70	.90	.90	1.20	3.20	6.60	4.50	2.60
II	.50	.50	.50	2.00	9.20	5.80	2.50	1.30	5.60	6.80	11.70	5.10
III	.50	.50	.50	1.00	1.10	1.40	2.50	10.80	7.10	4.00	2.30	1.70
IV	.90	.60	.80	.80	.90	1.10	1.10	3.20	1.30	1.10	3.30	1.60
V	.90	.80	1.10	1.00	1.00	1.20	7.10	3.90	11.40	19.00	26.00	16.00
VI	.90	2.20	2.20	1.80	.90	1.00	6.80	8.90	5.10	5.00	5.10	7.90
VII	1.10	5.70	2.80	1.30	.50	.50	.60	6.40	15.10	10.90	16.60	20.70
VIII	.70	.80	.90	1.50	1.30	1.20	1.20	3.30	11.10	12.90	7.60	3.80
Mittel-wert	.79	1.49	1.21	1.27	1.95	1.64	2.84	4.87	7.49	8.29	9.64	7.42

Tabelle 10 Einzel-und Mittelwerte von STH für Versuch III

	Wachstumshormon ng/ml											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	1.20	1.10	.1.10	1.oo	.90	1.00	.90	.90	.90	.80	.60	.70
II	.50	1.10	2.70	11.30	6.50	1.70	.50	.50	.50	.50	.50	.50
III	.90	1.30	2.60	3.30	1.70	.80	.60	.80	.70	.60	.70	.80
IV	.80	7.00	3.80	2.40	3.30	1.50	1.30	1.00	1.00	1.10	1.00	.90
V	.90	.90	1.00	1.20	2.50	2.20	1.10	.90	.90	1.10	1.40	1.00
VI	.50	.50	.60	.50	.60	.60	.50	.50	.60	1.90	1.70	12.50
VII	5.40	16.40	7.80	2.30	.70	.50	.50	.50	.70	.50	.50	.50
VIII	1.10	1.00	1.30	1.50	1.70	1.20	1.00	1.00	.80	1.10	1.10	.90
Mittel-wert	1.41	3.66	2.61	2.94	2.24	1.19	.80	.76	.76	.95	.94	2.22

Tabelle 11 Einzel-und Mittelwerte von STH für Versuch IV

	Wachstumshormon ng/ml											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.70	.70	.70	.50	1.00	.90	.80	.70	.70	.60	.80	3.20
II	.50	.90	.90	.50	1.10	.50	.50	.50	.70	.50	.70	1.40
III	.60	.60	.80	.60	.60	.70	.60	.70	.70	1.10	1.10	1.00
IV	1.00	1.20	1.10	1.00	1.10	.70	1.00	.80	.80	.90	1.00	.90
V	.70	1.20	1.80	2.00	1.80	1.70	1.80	1.40	.70	2.00	11.50	9.10
VI	.60	.50	.50	.50	.50	.50	.50	.50	.50	1.00	2.40	3.90
VII	.90	3.90	2.00	.80	.80	.50	.50	.60	.90	.70	.50	.60
VIII	1.00	1.30	1.10	.90	.80	1.00	.90	1.40	4.10	3.00	3.30	2.20
Mittel-wert	.75	1.29	1.11	.85	.96	.81	.82	.82	1.14	1.22	2.66	1.77

Tabelle 12 Einzel-und Mittelwerte von STH für Versuch V

	Blutzucker mmol/l											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.67	.67	.80	.75	.65	.58	.64	.63	.45	.51	.62	.67
II	.88	.97	1.00	.94	.97	.98	.96	.83	.78	.83	.95	1.09
III	.68	.51	.79	.66	.72	.67	.72	.69	.69	.65	.58	.68
IV	.59	.70	.90	.82	.76	.71	.70	.71	.64	.62	.69	.70
V	.66	.70	.68	.84	.72	.69	.72	.68	.66	.82	.82	.83
VI	.75	.67	.82	.78	.73	.67	.66	.62	.59	.62	.58	.52
VII	.68	.68	.80	.72	.68	.67	.67	.66	.66	.72	.67	.65
VIII	.77	.77	.81	.74	.77	.72	.73	.71	.72	.72	.72	.72
Mittel-wert	.71	.71	.82	.79	.75	.72	.72	.69	.65	.69	.70	.73

Tabelle 13 Einzel-und Mittelwerte von BZ für Versuch I

	Blutzucker mmol/l											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.68	.69	.72	.73	.63	.64	.63	.67	.65	.67	.67	.71
II	.75	.75	.86	.80	.72	.77	.79	.76	.76	.76	.95	.73
III	.77	.76	.84	.80	.73	.72	.72	.74	.71	.70	.73	.72
IV	.70	.71	.78	.85	.72	.69	.69	.76	.70	.69	.74	.73
V	.63	.60	.69	.64	.59	.60	.61	.58	.61	.61	.63	.63
VI	.68	.76	.88	.81	.69	.70	.69	.75	.79	.82	.71	.76
VII	.78	.73	.88	.79	.72	.68	.72	.71	.63	.69	.72	.71
VIII	.74	.73	.79	.72	.71	.68	.72	.68	.71	.73	.74	.74
Mittelwert	.72	.72	.80	.77	.69	.68	.70	.71	.69	.71	.74	.72

Tabelle 14 Einzel-und Mittelwerte von BZ für Versuch II

	Blutzucker mmol/l											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.73	.61	.67	.67	.70	.67	.72	.68	.69	.68	.67	.63
II	.80	.63	.66	.57	.63	.61	.64	.67	.70	.70	.70	.66
III	.63	.78	.81	.80	.83	.81	.80	.74	.75	.74	.73	.80
IV	.66	.75	.72	.74	.71	.73	.74	.72	.69	.72	.67	.67
V	.69	.68	.68	.66	.68	.68	.66	.60	.61	.61	.61	.62
VI	.74	.72	.73	.74	.72	.73	.74	.74	.74	.74	.74	.74
VII	.72	.74	.69	.69	.67	.65	.65	.65	.65	.65	.63	.65
VIII	.80	.80	.82	.79	.76	.78	.78	.76	.76	.78	.69	.77
Mittelwert	.72	.71	.72	.71	.71	.71	.72	.69	.70	.70	.68	.69

Tabelle 15 Einzel-und Mittelwerte von BZ für Versuch III

	Blutzucker mmol/l											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.66	.67	.67	.67	.67	.68	.72	.70	.68	.69	.67	.68
II	.78	.86	.86	.78	.76	.74	.81	.76	.72	.71	.80	.69
III	.90	.83	.78	.77	.71	.73	.75	.76	.70	.70	.69	.66
IV	.71	.77	.71	.80	.78	.78	.73	.78	.77	.71	.74	.69
V	.73	.77	.74	.73	.87	.73	.82	.73	.66	.63	.81	.67
VI	.82	.78	.73	.73	.77	.75	.67	.59	.76	.74	.75	.70
VII	.69	.73	.68	.70	.69	.70	.65	.71	.72	.72	.72	.70
VIII	.72	.77	.78	.78	.78	.78	.78	.77	.74	.75	.75	.73
Mittel wert	.75	.77	.74	.74	.75	.74	.74	.72	.72	.71	.74	.69

Tabelle 16 Einzel-und Mittelwerte von BZ für Versuch IV

	Blutzucker mmol/l											
min	-30	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300
I	.66	.65	.64	.67	.67	.67	.68	.65	.65	.69	.63	.63
II	.74	.74	.72	.72	.70	.71	.72	.73	.77	.72	.73	.73
III	.71	.80	.69	.70	.72	.72	.65	.76	.72	.75	.69	.64
IV	.70	.71	.70	.68	.67	.68	.68	.68	.69	.69	.69	.70
V	.66	.62	.63	.59	.62	.58	.59	.62	.62	.62	.60	.58
VI	.71	.76	.69	.72	.72	.70	.65	.70	.64	.68	.67	.66
VII	.63	.69	.65	.68	.63	.60	.61	.63	.67	.63	.62	.63
VIII	.74	.77	.74	.80	.75	.75	.76	.74	.75	.72	.72	.72
Mittel-wert	.69	.72	.68	.69	.68	.68	.67	.69	.69	.69	.67	.66

Tabelle 17 Einzel-und Mittelwerte von BZ für Versuch V

8. Lebenslauf

Am 25. August 1950 wurde ich als Sohn des Opernsängers Johannes Schwarz und seiner Ehefrau, der Soubrette Ruth Seidel, geb. Brosterhaus, in Dresden geboren.
1957 wurde ich, nach mehreren Wohnortwechseln innerhalb der DDR, in Dresden eingeschult. Am 1. September 1960 erfolgte die Aufnahme in den Dresdner Kreuzchor, dem ich bis zu meinem Wechsel in die Bundesrepublik, im März 1968, angehören durfte.
In den Jahren bis zum Abitur lebte ich in Hilden/Rhld. im Internat des Karl-Dietrich-Bonhoeffer-Gymnasiums und bestand dort im August 1970 die Reifeprüfung.

Zum Sommersemester 1971 wurde ich an der medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg immatrikuliert, bestand im Frühjahr 1974 das Physikum und wechselte danach an die medizinische Fakultät der Freien Universität Berlin.
Im August 1977 beendete ich das medizinische Staatsexamen mit der Gesamtnote " Gut ".

Nach jeweils viermonatiger Tätigkeit als Medizinalassistent auf einer Innerer, Chirurgischen und Gynäkologischen Abteilung verschiedener Berliner Krankenhäuser, begann ich nach dem Erhalt der Approbation am 31.März 1979 mit der Ausbildung zum Arzt für Geburtshilfe und Frauenheilkunde.
Vom 1.4.1979 bis zum 31.7.1981 war ich als Assistenzarzt im Martin-Luther-Krankenhaus in Berlin-Wilmersdorf tätig und seit dem 1.8.1981 bin ich wissenschaftlicher Mitarbeiter der Frauenklinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

Herrn Prof. Hans-Jürgen Quabbe bin ich für die Überlassung des Themas sowie für seine Beratung bei der Abfassung der Arbeit sehr zu Dank verbunden.
Die Versuche wurden unter seiner Aufsicht im Klinikum Steglitz der FU Berlin durchgeführt.

Mein besonderer Dank gilt Frau Rösick. Sie hat mir bei den Laborbestimmungen sehr geholfen.

Das Präparat BM 11.189 wurde uns von der Firma Boehringen Mannheim nach Abschluß der klinischen Prüfung freundlicherweise überlassen.

Herr Dr. PD Werner Hopfenmüller vom Institut für medizinische Statistik und Dokumentation war mir in dankenswerter Weise bei der Erstellung der statistischen Berechnungen behilflich.

Papyrus-Druck GmbH Berlin ☎ 3416451
Dissertationen